

《原 著》

腹部大動脈瘤における血小板集積と 抗血小板剤の効果に関する検討

——血小板シンチグラフィを用いて——

恵谷 秀紀^{*1,*2} 木村 和文^{*3} 井坂 吉成^{*4} 金 奉賀^{*1}
 中 真砂土^{*1} 木下 直和^{*2} 頬田 忠篤^{*1} 宇治 茂^{*5}
 鶴谷 文男^{*5} 松岡 利幸^{*5} 北川 一夫^{*6}

要旨 腹部大動脈瘤 12 例を対象に動脈瘤部位での血栓形成能を評価する目的で ^{111}In -血小板, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -人血清アルブミンによる血小板シンチグラフィを施行し、血小板集積を定性的ならびに半定量的 (Platelet accumulation index; PAI) に解析し、その血小板集積に対する抗血小板剤の効果も検討した。PAI は大動脈瘤部位における血管壁に集積した血小板の放射能と流血中に存在する血小板の放射能の比率として求めた。腹部大動脈瘤 12 例中、視覚判定では 11 例が陽性であり、半定量的指標 PAI は $53.8 \pm 34.1\%$ でコントロール群の PAI $-8.6 \pm 4.4\%$ に比べて有意な上昇を認めた ($p < 0.01$)。陽性 11 例のうち 7 例で 3 週間アスピリン投与後、再度シンチグラフィを施行したところ、視覚判定では 5 例が引き続き陽性、1 例が equivocal, 1 例が陰性となった。アスピリン投与後陽性を示した 5 例中、2 例はアスピリン非投与時に比べてシンチグラム上血小板集積の程度は変化なく、3 例は減少を示した。7 例において半定量的評価では PAI 値は、アスピリン非投与時の $52.1 \pm 23.9\%$ と比較して、アスピリン投与後 $21.9 \pm 18.6\%$ であり有意な減少を示した ($p < 0.01$)。

本法は *in vivo* の血小板の活性化をより客観的に評価でき、大動脈瘤症例での血栓形成能と抗血小板剤の効果判定に有用であることが示唆された。

(核医学 29: 651-657, 1992)

I. はじめに

動脈硬化の進展および動脈血栓症の発生に血小板が重要な役割を担っていることが知られて

いる¹⁾。

従来、動脈硬化性血栓性病変における血小板集積を体外より測定することは困難であったが、1976 年に Thakur ら²⁾が ^{111}In -oxine を用いた血小板標識法を開発し、標識血小板の生体内分布を体外計測することが可能となり、種々の血栓性病変の評価が行われている。

本研究では ^{111}In -血小板, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -人血清アルブミン (Human Serum Albumin, 以下 HSA) による半定量的血小板集積評価法^{3,4)} を用いて、腹部大動脈瘤 (abdominal aortic aneurysm, 以下 AAA) を対象に病変部位での血小板集積と抗血小板剤の効果を評価した。

*1 国立大阪南病院循環器科

*2 同 臨床研究部

*3 大阪船員保険病院内科

*4 国立大阪病院循環器科

*5 国立大阪南病院放射線科

*6 大阪大学医学部第一内科

受付: 3 年 10 月 29 日

最終稿受付: 4 年 4 月 6 日

別刷請求先: 大阪府河内長野市木戸町 677-2 (番 586)

国立大阪南病院循環器科

恵 谷 秀 紀

II. 対象および方法

対象: 対象は腹部大動脈瘤(AAA)12例で、平均年齢75.1歳である(54~84歳)。腹部大動脈瘤の診断はDSA(digital subtraction angiography), CT, 腹部超音波検査、また一部症例ではMRIを併用して行った。健常群は検査前の臨床症状、理学所見および腹部超音波検査にて腹部大動脈に異常を認めない症例からAAA群とage matchさせた12症例からなり、平均年齢は72.5歳(58~79歳)である。

対象例全例において血小板シンチグラフィ前に少なくとも1か月以上血小板機能に影響する薬剤は服用していない。抗血小板剤未投与の時点で血小板集積陽性を呈した11例中の7例に対しては、その後アスピリン(325mg/日)の投与を3週間行い、再度シンチグラフィを行い、アスピリン投与前後で腹部大動脈瘤における血小板集積の程度を比較した。

血小板標識: 血小板標識はHeatonらの方法⁵⁾に準じ、被検者の静脈血43mlより、血小板を分離した後、¹¹¹In-tropolone⁶⁾約37MBq(1mCi)で標識した。¹¹¹In-tropoloneは¹¹¹InCl₃溶液[0.04N HCl中に74MBq(2mCi)/mL]0.5mLにpH7.4に調節したtropolone-生理食塩水(0.4mg/mL)を200μl加え、室温で10分間振盪して作製した。¹¹¹In-tropoloneの血小板への標識率は36.8~76.0%(50.2±9.4%, mean±SD)であった。血液プールシンチグラフィにはEckelman⁷⁾の方法に従い、^{99m}Tcで標識したHSA(Techne Albumin Kit®, 第一ラジオアイソトープ研究所製)を用いた。

血小板、血液プールシンチグラフィ: ¹¹¹In-血小板の投与量は14.1~26.3MBq(380~710μCi)で、平均20.7±3.5(SD)MBq(560±94μCi)であった。¹¹¹In-血小板シンチグラフィは¹¹¹In-血小板の静注48時間後に、シンチカメラを腹部大動脈を視野に含むように前面より撮影した。血小板シンチグラム撮影後、体位を固定したまま555MBq(15mCi)の^{99m}Tc-HSAを静脈内注入し、その15分後に同

部位の血液プールシンチグラムを撮像した。¹¹¹In-血小板および^{99m}Tc-HSAシンチグラムの撮像は、中エネルギー用平行多孔型コリメータ装備のシンチカメラを用いて¹¹¹Inは173KeVと247KeV、^{99m}Tcは140KeVのガンマ線エネルギーピークでウインド幅20%にて、on-lineミニコンピュータシステムでpreset total counts 250,000カウントで収集し、64×64 matrixの画像として記録した。血小板シンチグラムの読影は患者の臨床診断、検査所見を知らされていない3人の医師によって行った。シンチグラム診断は¹¹¹In-血小板シンチグラムと^{99m}Tc-HSAシンチグラムを比較して、病変部位における¹¹¹In-血小板シンチグラムのカウントが^{99m}Tc-HSAシンチグラムよりも明らかに高いと考えられた部位を陽性とした。

血小板集積率(血小板集積の半定量的指標): 血小板集積率(Platelet accumulation index: PAI)は既報のごとく⁴⁾、病変大動脈瘤部位における血管壁に集積した血小板の放射能と当該部位の流血中に存在する血小板の放射能の比率として表した、すなわちPAI(%)=[(In_{AAA}/In_{REF})÷(Tc_{AAA}/Tc_{REF})-1]×100。In_{AAA}、Tc_{AAA}は¹¹¹In-血小板シンチグラムおよび血液プールシンチグラムにおける腹部大動脈瘤部位全体のROIのカウントである。In_{REF}、Tc_{REF}は¹¹¹In-血小板シンチグラムおよび血液プールシンチグラムにおける非病変部大動脈のreference ROI(1×5 pixel)におけるカウントである。各シンチグラムは64×64 matrixのdigital像として記録されており、on-lineミニコンピュータシステムにてbackground subtractionの後に各ROIにおけるカウント数を測定し、上記の式よりPAIを算出した。

III. 結 果

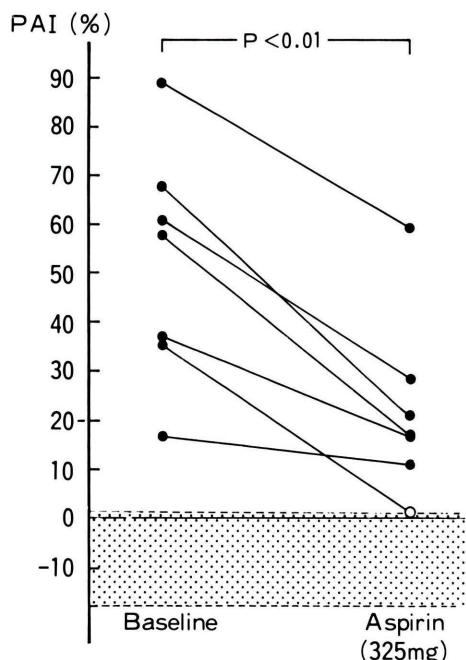
抗血小板剤未投与時のbaseline studyでは¹¹¹In-血小板、^{99m}Tc-HSAのイメージの比較読影で腹部大動脈瘤12例のうち、11例が血小板集積陽性、1例がequivocalであった(Table 1)。AAA群の平均PAI値は53.8±34.1%で、健常例群の大動脈でのPAI値-8.6±4.4%に比べて有意の上昇

Table 1 Case summary, platelet imaging results and aspirin effect in 12 cases with abdominal aortic aneurysm

Case No.	Age	Sex	Maximal diameter of aneurysm* (mm)	Mural thrombus	Embolic episode of lower extremity	Baseline study (n=12)		Aspirin (n=7)	
						Platelet deposition	PAI (%)	Platelet deposition	PAI (%)
1	68	Male	70	+	-	positive	57.4	positive (decreased)	16.9
2	73	Male	45	+	-	positive	16.6	equivocal	10.7
3	54	Male	75	+	-	positive	33.6	ND	
4	85	Male	50	-	-	equivocal	6.0	ND	
5	72	Male	80	+	-	positive	109.0	ND	
6	72	Male	50	+	-	positive	38.6	positive (unchanged)	16.5
7	79	Male	54	+	-	positive	24.9	ND	
8	82	Female	53	+	-	positive	67.8	positive (decreased)	20.5
9	77	Male	77	-	-	positive	35.1	negative	1.0
10	82	Male	34	+	-	positive	107.0	ND	
11	78	Male	54	+	-	positive	60.6	positive (decreased)	28.4
12	79	Female	54	-	+	positive	88.8	positive (unchanged)	59.5

PAI; platelet accumulation index, ND; not done

*The diameter of aneurysm was measured by cross sectional ultrasonography

**Fig. 1** Effect of aspirin (325 mg) on the magnitude of platelet accumulation index (PAI) in abdominal aortic aneurysm.

傾向が認められた ($p<0.01$)。陽性例 11 例のうち 7 例 (症例 1, 2, 6, 8, 9, 11, 12) で 3 週間アスピリン (325 mg) を投与後、再度シンチグラフィを実施したところ、定性的には 5 例が引き続き血小板集積陽性を示し、1 例が equivocal、1 例が陰性となった。アスピリン投与後陽性を示した 5 例中、2 例はアスピリン非投与時に比べてシンチグラム上血小板集積の程度は変化なく、3 例は減少を示した。7 例において半定量的評価では PAI 値は、アスピリン非投与時の $52.1 \pm 23.9\%$ と比較して、アスピリン投与後 $21.9 \pm 18.6\%$ であり有意な減少を示した ($p<0.01$) (Fig. 1)。

Figure 2 に症例11のシンチグラムを示す。アスピリン非投与時のシンチグラムでは大動脈瘤の部位に明瞭な血小板集積が認められる。アスピリン投与後のシンチグラムは陽性と診断されたが、その集積の程度は視覚的に著明な減少を示した。半定量的に解析すると、この症例における PAI 値はアスピリン非投与時は 60.6%，アスピリン投与後は 28.4% であり、定性的な結果とも一致し、より

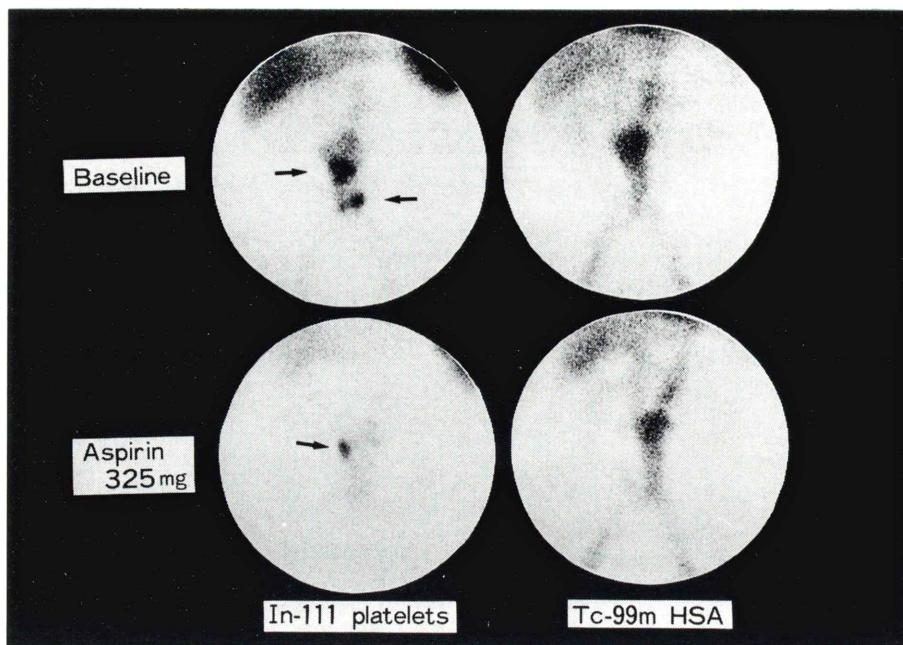


Fig. 2 Case 11: ^{111}In platelets scintigrams and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HSA scintigrams. At baseline, ^{111}In platelets scintigram showed marked platelets deposition compared with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HSA scintigrams in the abdominal aortic aneurysm. After 3 weeks of aspirin, platelets deposition decreased in the aneurysm.

詳細に血小板集積の変化を検討することができた。

IV. 考 察

動脈血栓形成に血小板が重要な役割を果たしていることが知られており、生体内における血小板と血管壁の相互作用を体外より非侵襲的に評価することは重要な問題である。

^{111}In -oxine²⁾, ^{111}In -tropolone⁶⁾ は少量の採血で細胞標識が可能で、標識後の血小板機能も保たれる。また ^{111}In のガンマ線エネルギーが 173 KeV, 247 KeV でありガンマカメラによる撮像に適していることから、これを用いてシンチグラフィを行うと生体内における血小板分布をガンマカメラで体外計測することが可能となる。臨床的には頸動脈硬化性病変^{3,8)}, 心腔内血栓⁹⁾, 静脈血栓¹⁰⁾, 人工血管^{4,11)}などの血栓形成能の評価に用いられてきたが、腹部大動脈瘤に関する検討は少ない^{11~14)}。現在までの腹部大動脈瘤に関する報告は、 ^{111}In -

血小板単独のトレーサを用いた定性的なシンチグラムによるものがほとんどであり、このような方法では血液プールの影響を除外しえない。血液プールの影響を除外するためには、経時的に何回もシンチグラムを撮像する煩雑な方法をとるか、本研究のごとく、血液プールシンチグラフィを併用することが必要である。後者の方法は ^{111}In -血小板、血液プールトレーサとして $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HSA を用いることで1回の検査ですみ、また on-line ミニコンピュータシステムを用いることにより、半定量的な血小板集積指標 (platelet accumulation index: PAI) を求めることができる^{3,4)}。また、2核種使用する際の被曝線量については、過去の報告^{15,16)}から全身の線量当量を本研究の平均投与量で算出すると、 ^{111}In -血小板で 5.18 Gy/20.7 MBq, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HSA で 1.05 mGy/555 MBq となり、 ^{111}In -血小板単独の場合よりも 2核種併用では全身の線量当量が約 20% 増加することになるが、得られる診療

情報を考慮すると過剰とは考えにくい。現在までに、¹¹¹In-血小板、^{99m}Tc-HSA の 2 核種シンチグラフィを用いて、腹部大動脈瘤の血栓形成能を定性的ならびに定量的に評価した報告はない。今回の検討では、定性的シンチグラム診断で従来の報告とほぼ同様に高率(92%)に血小板集積を認め、また血小板集積の半定量的指標である PAI 値の上昇を認めた。今回の結果に血小板標識率の差が影響したかについては、PAI 値と標識率には相関はないこと、またアスピリン投与前後での標識率に差を認めないことから否定的である。また、DSA、CT あるいは腹部超音波検査で壁在血栓を認めた 9 例全例で血小板集積陽性を示し、壁在血栓を有する例では局所血栓形成能の亢進が考えられたが、壁在血栓を証明しえない 2 例でも血小板集積陽性を示したことは興味深く、エコー、CT などの形態的な方法では得られない血小板活性に関する情報が、血小板シンチグラフィで得られるものと考える。

腹部大動脈瘤の合併症には種々のものがあるが、血栓性合併症としては瘤内壁在血栓による下肢動脈塞栓症¹⁷⁾、瘤内血栓に起因する DIC 症候群^{13,18)}などが報告されている。

Lord ら¹⁷⁾は 135 例の腹部大動脈瘤で、39 例に瘤内壁在血栓による下肢動脈塞栓症を報告している。このような事実より、大動脈瘤内の血栓形成能の評価と血栓形成能に対する抗血小板薬の効果を検討しておくことは、本症における下肢動脈塞栓の予防や動脈瘤に起因する DIC 症候群の病態評価をする上で、必要なことと考えられる。

しかしながら、このような観点から血小板シンチグラフィを用いて抗血小板薬の効果を検討した成績は、Ritchie¹¹⁾、榎原¹³⁾らの報告を認めるのみである。Ritchie ら¹¹⁾はアスピリン(975 mg)とペルサンチン(225 mg)併用前後で腹部大動脈瘤 7 例で血小板シンチグラフィを施行し、7 例とも集積の程度に変化なく、また 4 例においてサルフィンピラゾン投与(800 mg)前後で検討し 2 例で減少、2 例で不变と報告している。榎原ら¹³⁾はパナルジン(300 mg)の効果を検討し、6 例中 2 例が陰性

化したと報告している。アスピリン単独での効果を検討した報告はなく、今回の結果では腹部大動脈瘤内の血小板集積は定性的にはアスピリン(325 mg)で 7 例中 2 例が不变、5 例が減少ないしは陰性となった。PAI 値による半定量的評価では 1 例が正常域となり、他 6 例は正常域よりも高値を示すものの、前後で有意な減少を認め、アスピリンの抑制効果を定量的に評価した。われわれの結果は、Ritchie ら¹¹⁾のアスピリンとペルサンチン併用の抑制効果がないとの結果と異なっている。その原因として、彼らの検討がシンチグラムの読影による定性的な診断だけでなされていることや、血小板シンチグラフィの撮影時間が個々の症例で異なっており、一定化されていないことから、薬剤投与前後での血液プールの影響を除外できていない可能性が最も考えられた。

今日、腹部大動脈瘤は比較的高齢であっても大きさが一定以上であれば手術が第一選択となるが、瘤径の小さい例や 80 歳以上の高齢者や他の合併症などで手術のできない例では内科的な加療が必要となる。このような例で、抗血小板剤により下肢動脈塞栓症を減少させることが期待されるが、これについては個々の例での血栓形成能の推移と長期予後についての検討が必要であろう。すなわち、腹部大動脈瘤の径が軽度増大の症例も含め、瘤径の増加とともに PAI がどのように推移し、どの時点で壁在血栓を生じるかに関して検討することと、本症における下肢動脈塞栓症が抗血小板剤により抑制されたかについて、本法を用いてモニタリングし、臨床的に長期の経過を追ってその投与の可否、至適投与量の決定について検討することが今後の課題と考える。

V. 結 論

¹¹¹In-血小板、^{99m}Tc-HSA 2 核種シンチグラフィは *in vivo* の血小板の活性化をより客観的に評価でき、血小板集積半定量化も可能であり、大動脈瘤症例での血栓形成能と抗血小板剤の効果判定に有用であることが示唆された。

本研究は財団法人循環器病研究振興財団の研究助成金により行われたものである。

文 献

- 1) Ross R, Glomset JA: The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* **295**: 369-377, 420-425, 1976
- 2) Thakur ML, Weich MJ, Joist JH, et al: Indium-111 labelled platelets, studies on preparation and evaluation of in vitro and in vivo function. *Thromb Res* **9**: 345-357, 1976
- 3) Isaka Y, Kimura K, Yoneda S, et al: Platelet accumulation in carotid atherosclerotic lesions: semi-quantitative analysis with Indium-111 platelets and Technetium-99m human serum albumin. *J Nucl Med* **25**: 556-563, 1984
- 4) Isaka Y, Kimura K, Etani H, et al: Imaging platelet deposition on Dacron bifurcation grafts in man. Quantification by a dual tracer method using In-111 labelled platelets and Tc-99m labelled human serum albumin. *Eur J Nucl Med* **11**: 386-393, 1986
- 5) Heaton WA, Davis HH, Welch MJ, et al: Indium-111, a new radionuclide label for studying human platelet kinetics. *Br J Haematol* **42**: 613-622, 1979
- 6) Dewanjee MK, Rao SA, Didisheim O: Indium-111 tropolone, a new high affinity platelet label, preparation and evaluation of labelling parameters. *J Nucl Med* **22**: 981-987, 1981
- 7) Eckelman WC, Meinken G, Richard P: Tc-99m human serum albumin. *J Nucl Med* **12**: 707-710, 1971
- 8) Powers WJ, Siegel BA, Davis II HH, et al: Indium-111 platelet scintigraphy in cerebrovascular disease. *Neurology (NY)* **32**: 938-942, 1982
- 9) Ezekowitz MD, Burrow RD, Heath PW, et al: Diagnostic accuracy of indium-111 platelet scintigraphy in identifying left ventricular thrombi. *Am J Cardiol* **51**: 1712-1716, 1983
- 10) Fenech A, Hussey JK, Smith FW, et al: Diagnosis of deep vein thrombosis using autologous indium-111 labelled platelets. *Br Med J* **282**: 1020-1022, 1981
- 11) Ritchie JL, Stratton JR, Thiele B, et al: Indium-111 platelet imaging for detection of platelet deposition in abdominal aneurysm and prosthetic arterial grafts. *Am J Cardiol* **47**: 882-889, 1981
- 12) Heyns A, Lotter M, Badenhorst P, et al: Kinetics and fate of indium 111 oxine-labeled platelets in patient with aortic aneurysm. *Arch Surg* **117**: 1170-1174, 1982
- 13) 楠原 謙, 武田 徹, 井島 宏, 他: 大動脈瘤における血小板消費: ^{111}In -oxine 標識血小板シンチグラフィーによる検討. *外科* **46**: 1061-1064, 1984
- 14) 石川演美, 武田 徹, 中嶋光太郎, 他: Indium-111による血小板シンチグラフィーの臨床評価. *核医学* **25**: 1245-1254, 1988
- 15) van Reenen OR, Lotter MG, Minnar PC, et al: Radiation dose from human platelets labelled with Indium-111. *Brit J Radiol* **53**: 790-795, 1980
- 16) 放射性医薬品テクネ \circledast アルブミンキット添付文書(第一ラジオアイソotope研究所)
- 17) Lord JW, Rossi G, Daliana M, et al: Unsuspected abdominal aneurysm as the cause of peripheral arterial occlusive disease. *Ann Surg* **177**: 767-771, 1973
- 18) 松田 保, 坂井 誠: Local DIC. *臨床血液* **27**: 2008-2013, 1986

Summary

Platelet Accumulation in Abdominal Aortic Aneurysm and the Effect of Antiplatelet Drugs: Assessment by Indium Platelet Scintigraphy

Hideki ETANI^{*1,*2}, Kazufumi KIMURA^{*3}, Yoshinari ISAKA^{*4}, Bong-Ha KIM^{*1},
Masashi NAKA^{*1}, Naokazu KINOSHITA^{*2}, Tadaatsu NUKADA^{*1}, Shigeru UZI^{*5},
Fumio WASHITANI^{*5}, Toshiyuki MATSUOKA^{*5} and Kazuo KITAGAWA^{*6}

^{*1}*Department of Cardiovascular Medicine, Osaka-Minami National Hospital*

^{*2}*Department of Clinical Research, Osaka-Minami National Hospital*

^{*3}*Department of Internal Medicine, Osaka Seamen's Insurance Hospital*

^{*4}*Department of Internal Medicine, Osaka National Hospital*

^{*5}*Department of Radiology, Osaka-Minami National Hospital*

^{*6}*First Department of Internal Medicine, Osaka University Medical School*

A dual tracer technique using ^{111}In labeled platelets and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ labeled human serum albumin was applied to evaluate the *in vivo* thrombogenicity in 12 cases with abdominal aortic aneurysm (AAA) and the effect of antiplatelet drug on the thrombogenicity.

The magnitude of platelet accumulation at AAA was expressed as the ratio of radioactivity of ^{111}In platelets on the vascular wall to those in the blood pool (PAI; platelet accumulation index).

Of the 12 patients with AAA, 11 had positive studies on baseline imaging and 1 had equivocally positive image. The PAI value (Mean \pm SD) over the AAA was $53.8 \pm 34.1\%$ as compared to $-8.6 \pm 4.4\%$ in the control group ($p < 0.01$).

Seven patients with an AAA and positive base-

line images were restudied during platelet active drug with 325 mg of aspirin. During treatment with aspirin, of 7 patients, 5 had positive images, of which 3 were decreased and others unchanged compared to baseline studies, 1 equivocally positive one and one negative one. The PAI value during treatment ($21.9 \pm 18.6\%$) was significantly decreased compared to those in baseline study ($52.1 \pm 23.9\%$).

Our results suggest that the method used for platelet imaging in the present study may be useful for studying the *in vivo* thrombogenicity and the effect of platelet active drugs in AAA.

Key words: Abdominal aortic aneurysm, Platelet scintigraphy, *In vivo* thrombogenicity, Platelet accumulation index (PAI), Antiplatelet drug.